

EJU



09/622675

REC'D 02 MAR 1999

WIPO PCT

FR99/00363

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

PRIORITY DOCUMENT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **10 FEV. 1999**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

DATE DE REMISE DES PIÈCES 20/02/98 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 98 02106- DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75 DATE DE DÉPÔT 20.02.98	1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET REGIMBEAU 26, Avenue Kléber 75116 PARIS
---	--

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/> demande initiale <input type="checkbox"/> brevet d'invention Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Titre de l'invention (200 caractères maximum) Dérivés du triphénylène contre le SIDA	n° du pouvoir permanent 236921 D17315 SC références du correspondant 01 45 00 92 02 téléphone <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° 01 45 00 92 02 date
---	--

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 318 623 888 code APE-NAF 7310Z Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) Nationalité (s) Française Adresse (s) complète (s) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS CEDEX 16	Forme juridique ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTERE SCIENTIFIQUE ET TECHNO... Pays FR
--	--

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission
--

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE pays d'origine FR numéro 98 02106 date de dépôt 20.02.98 nature de la demande invention

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° 98 02106 date 20.02.98 n° 98 02106 date 20.02.98
--

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire - n° d'inscription) Quiss	SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION 	SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI
---	---	---

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9802106

TITRE DE L'INVENTION :

Dérivés du triphénylène contre le SIDA

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)
3, rue Michel Ange 75794 PARIS CEDEX 16

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

LORET Erwann
1, boulevard des Blés d'Or
13009 Marseille, FR

LEBRETON Jacques
55bis, boulevard Van Iseghem
44000 Nantes, FR

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

20 février 1998

[Signature]
F. MRS.

CABINET REGIMBEAU

5 La présente invention a pour objet une nouvelle famille de composés dérivés du triphénylène, leur procédé de préparation ainsi que leur utilisation à titre de médicament pour le traitement d'infections virales, notamment le syndrome immunodéficitaire acquis (SIDA).

10 Le virus de l'immunodéficience humaine est un rétrovirus du groupe des lentivirus connus pour leur variabilité au sein d'une même cellule hôte durant l'évolution de l'infection, et par leur réplication constante tout au long de la maladie.

Le cycle viral de tout rétrovirus démarre par la fixation du virus sur une cellule hôte.

15 Le virus pénètre ensuite dans le cytoplasme de la cellule où il est décapsidé. L'ARN libéré est transcrit en ADN double brin grâce à la transcriptase inverse. Une fois l'ADN proviral intégré au génome cellulaire, la réplication virale est déclenchée par une protéine exogène, la protéine Tat (Trans-Acting Transcriptional activator). Le cycle viral se termine par le bourgeonnement de nouvelles particules virales à la
20 surface de la cellule.

Les seuls agents thérapeutiques qui se sont révélés efficaces contre le SIDA sont des agents bloquant le cycle viral du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Deux types d'agents anti-rétroviraux sont actuellement commercialisés :

25

- les inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, comme la zidovidine (AZT), la didanosine, la stavudine, la zalcitabine, et
- les antiprotéases, qui sont des inhibiteurs de la protéase virale responsable de la formation de virions ; les antiprotéases, comme le saquinavir, le ritonavir et
30 l'indinavir, agissent à une phase du cycle viral plus tardive que ne le fait l'AZT.

Les enzymes de réplication virale, telles que la transcriptase inverse, l'ARN polymérase et la protéase, ont la particularité de commettre un nombre d'erreurs important, associée à un taux de réplication rapide si bien que le VIH possède des
35 taux de mutation et de recombinaison élevés.

C'est pourquoi, l'efficacité des agents thérapeutiques utilisés pour bloquer le cycle viral diminue au fur et à mesure des cycles, suite à l'apparition de souches résistantes parmi les variants.

- 5 Pour lutter contre l'apparition de souches résistantes, l'utilisation de plusieurs agents anti-rétroviraux, agissant chacun à une étape différente du cycle viral, a été proposée.

Aucune association ne s'est révélée efficace pour l'instant, même si certaines font perdre au VIH sa capacité de réplication et, par conséquent, sa virulence.

En suivant l'approche anti-rétrovirale, l'objet des recherches de traitements contre le SIDA reste aujourd'hui un composé actif dont l'efficacité pourrait s'affranchir de la variabilité génétique du VIH.

15

La présente invention concerne des nouveaux types d'agent bloquant le cycle viral, tant par leur structure chimique que par leur mode d'action.

Ces nouveaux agents anti-rétroviraux sont des inhibiteurs spécifiques de la protéine virale Tat, protéine régulatrice de la transcription du VIH-1, dont le rôle est central dans le développement de l'infection.

20

La protéine Tat a déjà fait l'objet de nombreuses études.

25 On sait que la réplication virale est déclenchée par Tat selon un mécanisme de trans-activation. L'extrémité de l'ARN_m porte une séquence dite TAR (RNA Trans Activation Response Element) en forme de boucle sur laquelle se fixe la protéine TARBP (TAR Binding Protein) qui bloque l'action de l'ARN polymérase en la complexant. La protéine Tat agit en se fixant sur la TARBP, qui se déplace et libère

30

Il a également été mis en évidence que la protéine Tat est impliquée dans la dérégulation de nombreuses fonctions cellulaires responsables de certaines pathologies liées au SIDA, comme l'induction de lésions du sarcome de Kaposi.

35

M.C. HSU et al. dans "Science, 254 (1991), 1799-1802" puis dans "Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90 (1993), 6395-6399" ont montré l'effet inhibiteur de dérivés de la benzodiazépine sur l'activité de Tat. Cependant, ces dérivés agissent sur un facteur cellulaire impliqué dans la fonction Tat et non pas sur Tat, elle-même.

5

Certains antagonistes génétiques de l'action de Tat ont été identifiés (PEARSON et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87 (1990), 5079-5083 ; CHANG et al., Gene. Ther. (1994), 208-216). Ces antagonistes bloquent effectivement la trans-activation par Tat in vitro mais s'avèrent inefficaces in vivo. Des problèmes de stabilité et de
10 dégradation ont été observés avec des ARN antisens et des mutants transdominants. C'est pourquoi des recherches sont actuellement en cours pour améliorer la stabilité et la spécificité de ces antagonistes.

15

Enfin, LAPIDO et al. (FEBS Letters, 367 (1995), 33-38) ont décrit un dérivé de la tétrahydropyridine capable de se fixer sur un peptide polyarginine comportant 9
résidus arginines basiques. Ce peptide est capable de se fixer sur TAR mais il semble difficile d'extrapoler ces résultats à la protéine Tat entière, dont la longueur est comprise entre 86 et 102 résidus selon les variants et qui ne comprend pas un peptide de 9 arginines.

20

Des modèles de Tat à l'état libre, et de Tat lorsqu'elle est fixée sur TAR, ont été déterminés par modélisation moléculaire et par dichroïsme circulaire (GREGOIRE et LORET, J. Biol. Chem., 271 (1996), 22 641-22 646; LORET et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89 (1992), 9734-9738).

25

La séquence d'acides aminés de Tat est divisée en six régions fonctionnelles. Il a été démontré qu'un peptide correspondant aux régions III, IV et V (résidus 38 à 72) se lie au TAR avec une affinité semblable à celle de la protéine Tat entière. En effet, la région I de Tat (résidus 1 à 20) est un domaine contenant plusieurs prolines ; la
30 région II (résidus 21 à 37) est riche en cystéines ; la région III (résidus 38 à 47) contient un résidu lysine dont le rôle est essentiel pour l'activité de Tat ; la région IV (résidus 48 à 58) est un domaine basique riche en arginines responsable de l'interaction avec TAR comme la région V (résidus 55 à 72) ; plus précisément, les arginines de la région IV établissent des interactions électrostatiques avec les
35 phosphates de TAR ; enfin la région VI dont la longueur est variable, est impliquée dans des mécanismes de répression génétique et de cytotoxicité.

Une des difficultés à surmonter pour obtenir un inhibiteur efficace de Tat et de tous les variants de Tat issus de souches mutantes, est la détermination de la variabilité structurale de la protéine Tat sur les différents isolats du VIH.

- 5 Parmi les variants de Tat isolés par synthèse peptidique, on peut citer le variant Bru (86 résidus), le variant MA (87 résidus) et le variant OY (101 résidus).

La détermination de la structure secondaire de différents peptides de Tat, effectuée par la Demanderesse a permis de suggérer que la région IV ne peut être active que
10 si elle est associée aux régions III et V.

Par ailleurs, la Demanderesse a identifié que les mutations entraînant des modifications de structure de Tat sont localisées dans deux régions adjacentes à la partie basique de Tat. Ces deux régions sont responsables en grande partie de
15 l'hétérogénéité structurale de Tat.

Les régions III et V se sont révélées être les structures les plus variables d'un isolat à l'autre, tandis que les régions I, II, IV et VI ont une structure constante.

- 20 Les composés, objet de la présente invention, sont capables d'inhiber les différents variants de Tat si bien que la résistance des souches mutantes du VIH peut être considérablement diminuée.

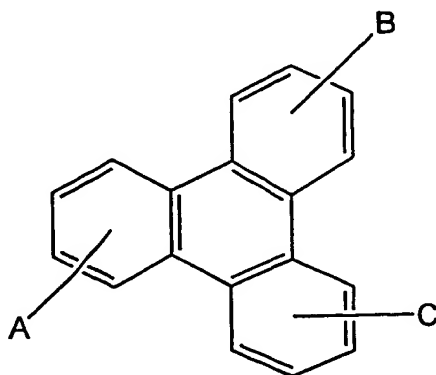
Selon un mode de réalisation préféré, les composés objet de l'invention inhibent Tat
25 en interagissant avec la région IV.

Selon un autre mode de réalisation préféré, les composés de l'invention sont des inhibiteurs allostériques de Tat qui relient la région IV avec une autre région de Tat, par exemple la région I ou la région VI, et permettent de limiter les effets de
30 l'hétérogénéité conformationnelle observée d'un variant à l'autre pour empêcher les interactions de Tat avec TAR.

Selon un mode de réalisation encore préféré, les composés selon l'invention interagissent avec la région IV et avec la région I de Tat, si bien que de nombreuses
35 fonctions de Tat, comme son insertion dans le sillon majeur de TAR ou le passage des membranes, sont inhibées.

Les nouveaux composés, objet de la présente invention sont des dérivés du triphénylène caractérisés en ce qu'ils comportent au moins un substituant hydrocarboné comportant au moins un atome de carbone et au moins une fonction susceptible d'engager des liaisons H avec la protéine Tat, grâce à un groupement
 5 donneur ou accepteur de proton.

Plus précisément, les composés de l'invention correspondent à la formule (I) :



10 dans laquelle A, B et C sont des substituants hydrocarbonés comportant chacun, et indépendamment l'un de l'autre, au moins un atome de carbone et au moins une fonction susceptible d'engager des liaisons H avec la protéine Tat, grâce à un groupement donneur ou accepteur de proton.

15 Une famille de composés (I) particulièrement appréciée est telle que le noyau triphénylène est substitué par un groupement hydrocarboné B comportant une chaîne aliphatique linéaire non fonctionnalisée et, à l'extrémité de cette chaîne un groupement comportant au moins une fonction dotée d'un doublet accepteur.

20 Une famille de composés (I) préférés est telle que la chaîne aliphatique linéaire de B comprend entre 1 et 8 atomes, de préférence entre 4 et 8 atomes, parmi lesquels des atomes de carbone et éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes.

A, B et C peuvent être respectivement en position ortho ou méta. On préférera les
 25 composés de formule générale (I) du type 2-A-6-B-10-C-triphenylène, afin de minimiser les éventuelles interactions entre A, B et C.

On entend par "hydrocarboné" un groupe d'atomes comportant un atome de carbone directement rattaché au reste de la molécule, et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes insérés dans le squelette carboné.

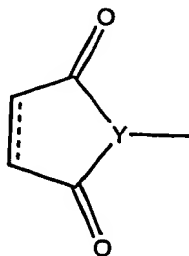
- 5 Afin de tenir compte de l'hétérogénéité structurale de Tat, le substituant hydrocarboné B est suffisamment flexible pour s'adapter aux légères modifications structurales de Tat d'un variant à l'autre.

10 On entend par hétéroatome, un atome autre que le carbone, par exemple N, P, O, S ou Se.

15 Le groupement situé au bout de la chaîne aliphatique de B comporte avantageusement au moins deux fonctions dotées d'un doublet accepteur de proton pour engager des interactions de type liaison H avec la région I de Tat qui est acide, tandis que le noyau triphénylène interagit avec la région IV de Tat par des interactions plus faibles du type Van der Waals.

20 De façon avantageuse, le groupement situé au bout de la chaîne aliphatique de B comprend deux fonctions dotées d'un doublet accepteur de proton situées dans un même plan. Chacune des fonctions accepteurs de proton est, de préférence, un carbonyle.

25 Selon un mode de réalisation avantageux, le groupement situé au bout de la chaîne aliphatique de B répond à la formule :



dans laquelle Y représente un atome d'azote ou un groupement CH, et le trait pointillé représente une éventuelle double liaison.

- 30 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, B est le 5-[3,4-dihydro-2,5-dioxo-1H-pyrrol-1-yl]-n-pentyle ou le 5-[2,5-dioxo-cyclopentyl]-n-pentyle.

Les substituants A et/ou C sont, l'un indépendamment de l'autre, soit des substituants aliphatiques comportant 1 à 4 atomes de carbone, notamment des substituants méthyle, soit des substituants dotés d'au moins une fonction donneur ou accepteur de proton.

5

A et/ou C sont avantageusement choisis, l'un indépendamment de l'autre, de telle sorte qu'ils sont dotés de deux fonctions donneur ou accepteur de proton, disposées dans l'espace de telle sorte que les fonctions sont situées dans le plan du noyau triphénylène ou du même côté du plan du noyau triphénylène pour que les fonctions interagissent efficacement avec Tat.

10

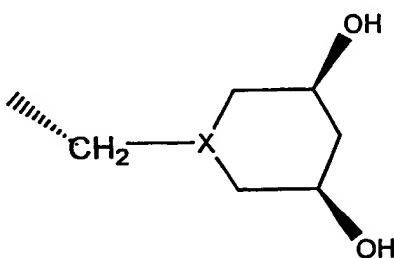
Les fonctions donneurs et les fonctions accepteurs de proton sont choisies parmi toutes les fonctions donneurs et accepteurs de proton bien connues de l'homme du métier. On choisit par exemple la fonction alcool comme fonction donneur de proton, en particulier, une fonction alcool primaire ou alcool secondaire.

15

A et/ou C comportent de préférence deux ou trois atomes de carbone hybridés sp^3 , chaque atome de carbone étant éventuellement relié à une fonction donneur ou accepteur de proton.

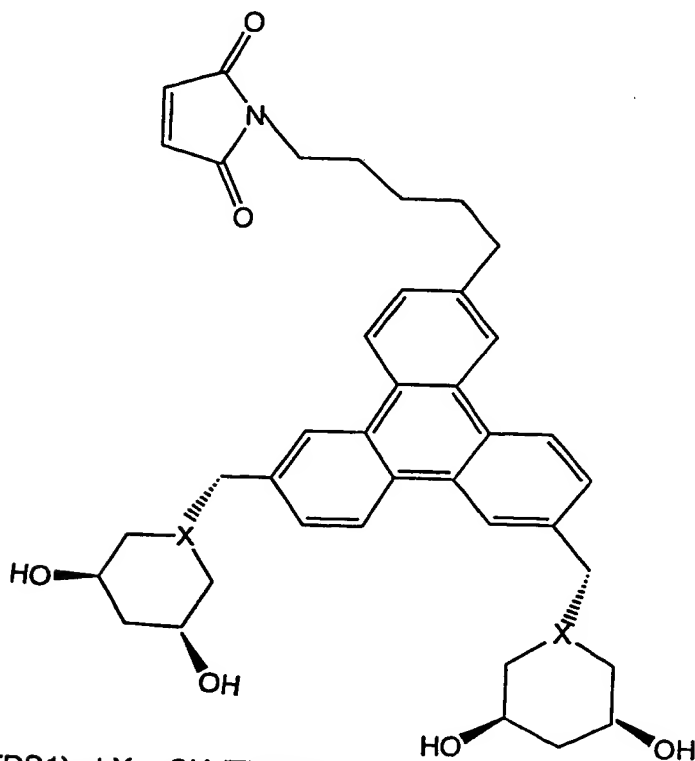
20

Selon un mode de réalisation particulièrement apprécié dans le cadre de la présente invention, A et C sont identiques et représentent chacun :



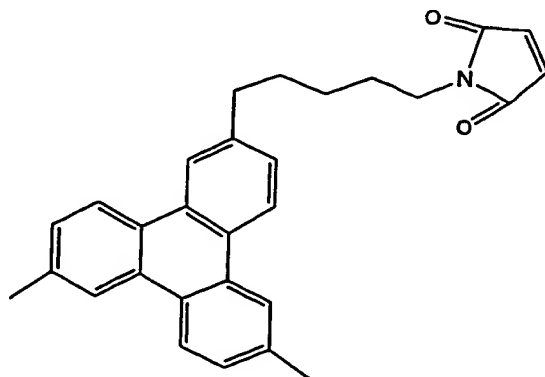
X étant un atome d'azote ou un groupement CH.

Parmi la famille de composés présentés plus haut, trois composés particuliers sont préférés. Il s'agit de deux molécules dénommées TDS1 et TDS2 de formule générale :



5 avec X = N (TDS1) et X = CH (TDS2), et

d'une molécule dénommée TDS de formule générale :



10 La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés décrits précédemment, en particulier des composés 2-A-6-B-10-C-triphénylène.

Selon un mode de réalisation simple à mettre en œuvre, le procédé utilise le triméthyltriphénylène, de préférence le 2,6,10-triméthyltriphénylène, comme produit de départ.

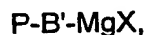
- 5 La symétrie du produit de départ peut être cassée par halogénéation d'un seul méthyle ou par halogénéation de deux méthyle.

La présente invention concerne plus particulièrement le procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle B est une chaîne aliphatique linéaire non fonctionnalisée substituée à son extrémité par un groupement doté d'au moins une
10 fonction accepteur de proton.

Afin de respecter la réactivité des substituants A, B et C, et d'éviter leur dégradation au cours de la synthèse, le procédé selon l'invention comprend, de préférence, les
15 étapes successives suivantes :

- a) fixation de la chaîne aliphatique linéaire non fonctionnalisée de B sur le noyau triphénylène.
- b) éventuelle fixation des substituants A et C sur le noyau triphénylène, et
- 20 c) fixation d'un substituant comportant au moins une fonction accepteur de proton sur la chaîne non fonctionnalisée de B.

Selon un mode de mise en œuvre préféré, la fixation de la chaîne non fonctionnalisée de B, notée B', sur l'intermédiaire triméthyltriphénylène est réalisée
25 par synthèse magnésienne. Une telle synthèse comprend deux parties : l'halogénéation du carbone d'un des trois méthyle du produit de départ, puis le mélange en milieu anhydre du (halogénométhyl)-diméthyl-triphénylène obtenu avec un composé de formule



30 dans laquelle X est un atome d'halogène, Mg est le magnésium, B' est la chaîne non fonctionnalisée de B, et P est une fonction précurseur susceptible d'être transformé, dans la suite du procédé selon l'invention, en un groupement comportant au moins une fonction accepteur de proton.

35 La synthèse magnésienne est avantageusement conduite en faisant réagir par exemple le triméthyltriphénylène avec un seul équivalent d'un agent halogénant. De façon préférée, le triméthyltriphénylène est mis à réagir avec 1,1 équivalent de NBS,

dans CCl_4 , à reflux pendant 2 à 3 heures, en présence de AIBN comme catalyseur, pour obtenir le 2-bromométhyl-6,10-diméthyltriphénylène.

Le bromométhyl-diméthyltriphénylène et CuLiBr_2 sont ensuite dissous dans le THF.
 5 Le mélange est refroidi à -78°C puis mis à réagir avec 2 à 3 équivalents de P-B'-MgBr, par exemple avec $\text{P} = \text{BnO}$ et $\text{B}' = -(\text{CH}_2)_n-$, n étant un nombre entier compris entre 4 et 8.

10 A l'issue de la synthèse magnésienne décrite précédemment, on obtient un composé de formule

(P-B')-diméthyl-triphénylène

15 Le composé de formule (I) dans lequel A et C représentent CH_3 peut être obtenu par fixation d'un substituant comportant au moins une fonction accepteur de proton sur la chaîne non fonctionnalisée de B, i.e. en substituant le groupement P de l'intermédiaire (P-B')-diméthyl-triphénylène par un groupement comportant une fonction accepteur de proton, noté Fb. On obtient ainsi un composé de formule :

20 (Fb-B')-diméthyl-triphénylène.

Par exemple, le $(\text{BnO}-(\text{CH}_2)_n)$ -diméthyl-triphénylène, n étant défini comme précédemment, est déprotégé en transformant la fonction BnO en fonction OH, par exemple en le dissolvant dans un mélange méthanol/toluène et en le faisant réagir
 25 pendant 24 heures sous une atmosphère de H_2 en présence de Pd/C 10%. Le $(\text{HO}-(\text{CH}_2)_n)$ -diméthyl-triphénylène obtenu est ensuite mis à réagir, par exemple, avec la N-bromo-succinimide, en présence de PPh_3 et DEAD, dans le THF, à température ambiante pendant 12 heures.

30 L'éventuelle fixation de chaînes aliphatiques non fonctionnalisées A et C peut être réalisée, avant de greffer Fb, par synthèse magnésienne comme décrit précédemment.

35 Si l'on souhaite préparer un composé de formule (I) comportant la chaîne B et des groupements A et C accepteurs ou donneurs de protons, une étape b) supplémentaire est intercalée entre les étapes a) et c) décrites précédemment. On utilisera de préférence un intermédiaire dihalogéné de formule :

(P-B')-di(halogénométhyl)-triphénylène

dans laquelle P et B' sont définis comme précédemment.

5

Par exemple, le (P-B') -diméthyl-triphénylène est mis à réagir avec 2,5 équivalents de NBS, dans CCl_4 , à reflux, pendant 2 à 3 heures, en présence d'une quantité catalytique de AIBN. On obtient ainsi le (P-B')-di(bromométhyl)-triphénylène.

10

Selon que les groupements A et C sont chacun fixés au carbone des méthyles du noyau triphénylène, par un atome de carbone ou un atome d'azote, on envisagera les deux schémas suivants.

15

Lorsque A et/ou C sont fixés au carbone des méthyles par un atome d'azote, le composé (P-B') -di(halogénométhyl)-triphénylène est, de façon classique, mis à réagir avec un composé du type amine secondaire comportant au moins une fonction donneur ou accepteur de proton F_a et/ou F_c ; cette réaction qui suit un mécanisme de substitution nucléophile est avantageusement catalysée par une base, comme TEA. Par exemple, on choisit comme amine la 2,4-dihydroxy-

20

cyclohexamine.

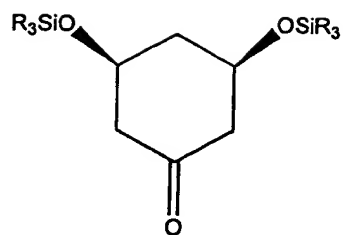
Lorsque A et/ou C sont fixés au carbone des méthyles par un atome de carbone, le composé (P-B')-di(halogénométhyl)-triphénylène est mis à réagir avec un composé du type cétone comportant au moins une fonction donneur ou accepteur de proton F_a et/ou F_c , en suivant le schéma d'une réaction de Wittig.

25

La ou les fonctions donneurs de proton sont avantageusement protégées pendant la réaction avec un groupement du type trialkylsilyle.

30

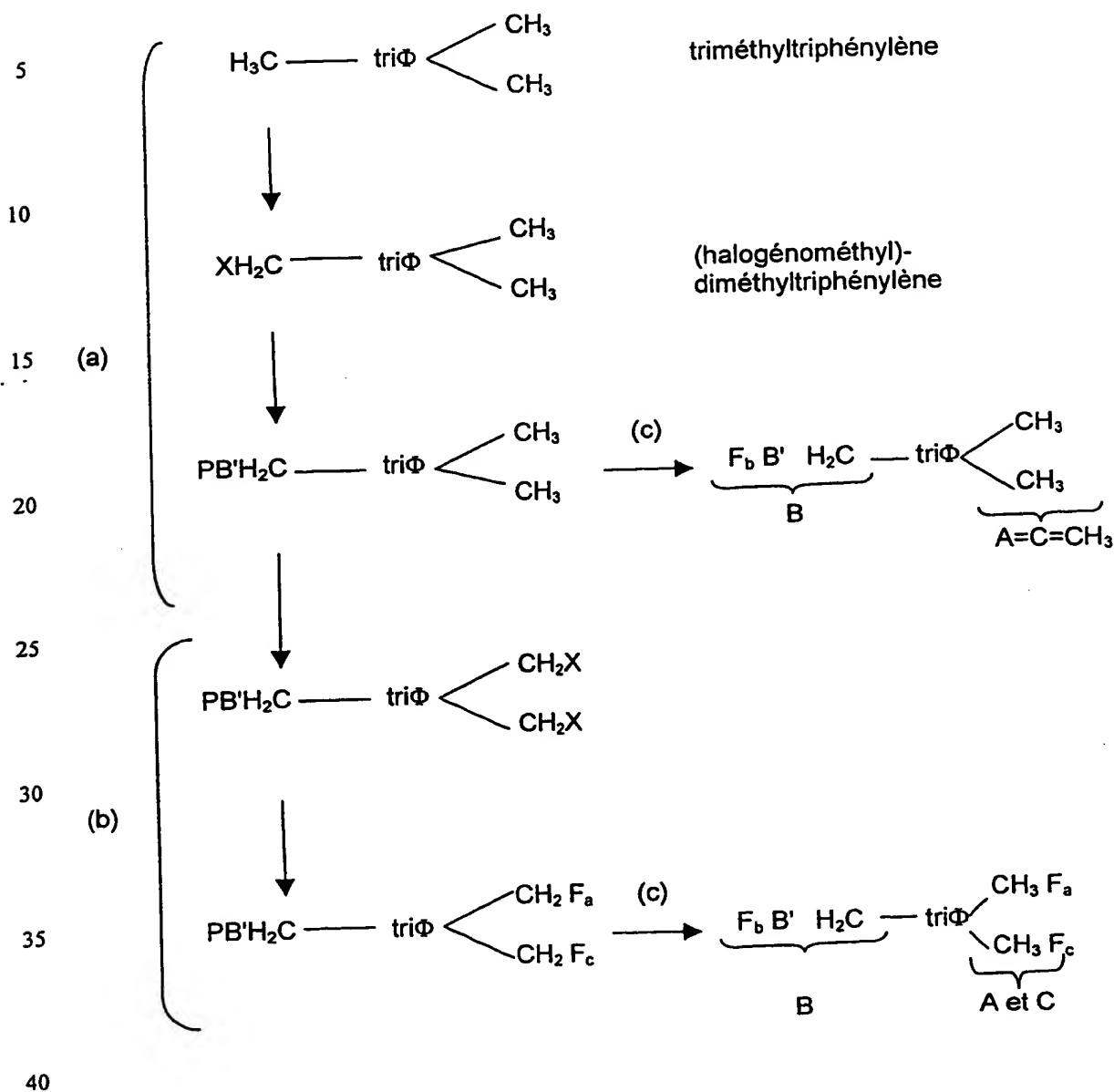
Par exemple, le composé (P-B')-di(halogénométhyl)-triphénylène est mis à réagir avec PPh_3 dans le THF, puis on ajoute $n\text{BuLi}$ pour obtenir le (P-B')-di($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$)-triphénylène. On ajoute ensuite la cétone, par exemple de formule



dans laquelle R représente un substituant alkyle.

5 Cette cétone peut être obtenue à partir du 1,3,5-cyclohexanetriol, que l'on traite avec 2 équivalents de $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ dans CH_2Cl_2 en présence d'imidazole, puis par une oxydation avec le réactif de Dess-Martin.

Le procédé selon l'invention peut être résumé selon le schéma ci-dessous



B' représente la chaîne aliphatique linéaire non fonctionnalisée, du substituant B des composés(I)

P représente un groupe protecteur

45 F_a et F_c représentent des substituants comportant au moins une fonction accepteur ou donneur de proton

F_b représente un substituant comportant au moins une fonction donneur de proton

X représente un halogène

50 triΦ représente le noyau triphénylène

La présente invention concerne également les composés de formule I susceptibles d'être obtenus par le procédé décrit précédemment pour leur application en tant que substances thérapeutiquement actives, notamment en tant qu'agents anti-rétroviraux pour le traitement ou la prévention des infections dues à un rétrovirus, par exemple le VIH.

La présente invention a pour objet les préparations pharmaceutiques contenant un composé de formule I susceptible d'être obtenu par le procédé décrit précédemment et contenant un excipient pharmaceutiquement inerte.

10

La présente invention a enfin pour objet les préparations pharmaceutiques contenant un mélange d'un composé de formule I pour le traitement ou la prévention des infections dues à un rétrovirus, notamment le VIH, et d'un autre agent anti-rétroviral, comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans une thérapie anti-rétrovirale

15

La présente invention sera illustrée de façon non limitative par les exemples suivants en référence aux figures 1 à 3.

La figure 1 représente les résultats HPLC des essais d'interaction de TDS avec trois variants de Tat, Tat Bru et Tat OY.

20

Les figures 2A, 2B et 2C représentent les spectres de masses de trois fractions collectées après HPLC à partir du brut de synthèse de Tat OY.

La figure 3 représente l'activité LTR-Lac Z de cellules humaines infestée avec le LTR du VIH-1 et un gène rapporteur Lac Z, notamment sur Tat Bru et Tat Ma.

25

EXEMPLE 1 : préparation de TDS

2,6,10-triméthyltriphénylène

Le 2,6,10-triméthyltriphénylène est obtenu selon le mode de préparation décrit par SHIRAI et al. dans J. Org. Chem., 56 (1991), 2253-2258.

30

La 4-méthyl-cyclohexanone est mise à réagir à 180-200°C en présence d'une quantité catalytique de $ZnCl_4$ pour subir une auto-condensation. Le composé quadricyclique intermédiaire obtenue est ensuite déshydrogéné à 300°C sur charbon/Palladium. Le 2,6,10-triméthyltriphénylène est obtenu avec un rendement d'environ 40 %.

35

2-Bromo-6,10-diméthylphénylène :

A une solution de 2,6,10-triméthylphénylène (2,8 g ; 10 mmol) en solution dans du CCl₄ sec et dégazé (400 ml) sous azote, est ajouté de la N-bromosuccinimide (1,96 g ; 11 mmol) et une quantité catalytique d'AIBN. La suspension est portée à reflux pendant 2 à 3 heures. Le solvant est éliminé sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient pentane/acétate d'éthyle pour conduire à 1,7 g de dérivé monobromé (50%).

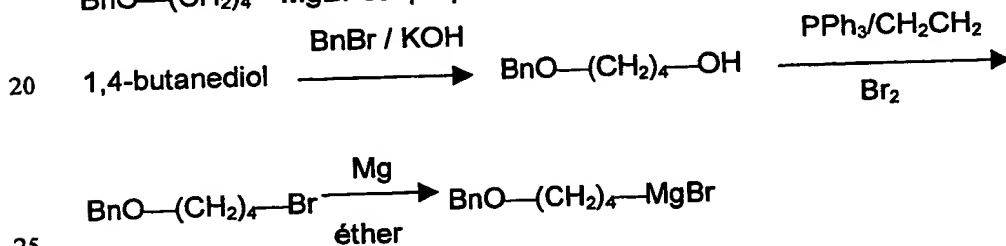
RMN (200MHz, CDCl₃) : 2,58 (s, Me, 6H); 4,70 (s, CH₂Br, 2H); 7,5-8,5 (massif, arom., 9H).

SM : 347 (M-H, 100); 268 (M-H-Br, 95).

Dérivé alcool :

A une solution de 2-Bromo-4,6-diméthylphénylène (0,9 g ; 2,6 mmol) en solution dans du THF sec sous azote à -78°C est ajouté une quantité catalytique d'une solution 1N de CuLiBr₂ (environ 1mL), suivi de l'addition lente (environ 1 heure) d'une solution 1,4 N de BnO-(CH₂)₄-MgBr (9 ml, 6,4 mmol).

BnO-(CH₂)₄-MgBr est préparé selon le schéma suivant :



Après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante une nuit.

Après traitement classique de la réaction, le mélange brut est dissout dans un mélange toluène/méthanol, et on ajoute une quantité catalytique de Pd/C 10% (Aldrich). Cette suspension est hydrogénée sous une atmosphère d'H₂ pendant un jour. Le catalyseur est filtré et la solution est concentrée. Le mélange brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient pentane/acétate d'éthyle pour conduire à 0,38 g de dérivé alcool (43%).

RMN (200MHz, CDCl₃) : 1,4-1,8 (massif, CH₂, 4H) ; 2,59 (s, Me, 6H) ; 2,87 (t, Ar-CH₂, 2H) ; 3,66 (t, O-CH₂, 2H) ; 7,5-8,5 (massif, arom., 9H).

TDS :

A une solution du dérivé alcool précédent (0,28 g ; 0,82 mmol) en solution dans du THF sec (20 ml) sous azote, est ajouté de la succinimide (0,1 g ; 1,0 mmol), du DEAD (0,15 ml ; 1,0 mmol) et de la triphénylphosphine (0,270 g ; 1,0 mmol). La solution est agitée sous azote une nuit à température ambiante. Après traitement classique de la réaction, le solvant est éliminé et le mélange brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient pentane/acétate d'éthyle pour conduire à 0,2 g de TD0 (50%).

- 10 RMN (200MHz, CDCl_3) : 1,4-1,8 (massif, CH_2 , 4H) ; 2,59 et 2,55 (s, Me, et CH_2 , 10H) ; 2,83 (t, Ar- CH_2 , 2H) ; 3,54 (t, N- CH_2 , 2H) ; 7,5-8,5 (massif, arom., 9H).

SM : 423 (M, 80) ; 269 (2,6,10-triméthylphénylène-H, 100).

15 **EXEMPLE 2 : Activité de TDS in vitro**

- a) Les premiers essais d'interaction avec Tat Bru sont réalisés par HPLC. Conditions expérimentales : colonne C8, gradient 20 à 60 %, tampon B (CH_3CN + 0,1 % TFA) en 40 min, tampon A (H_2O + 0,1 % TFA). L'absorbance est mesurée à 215 nm. Ces essais montrent que TDS entraîne la précipitation de Tat Bru dans des concentrations micromolaires (figures 1A, 1B et 1C). Une affinité au moins similaire a pu être observée avec Tat OY et Tat MA, ce qui démontre l'efficacité du TDS sur trois variants de Tat (figures 1D, 1E et 1F).

25 Par HPLC, nous avons pu isoler Tat OY (PM 11561) ainsi que des fractions contenant les dérivés de Tat OY. La figure 2 montre les spectres de masses de trois fractions collectées après HPLC à partir du brut de synthèse de Tat OY (figure 1). La première fraction correspond aux petits pics observés avant le pic majeur (figure 1), et représente des dérivés de Tat OY ayant une à plusieurs délétions mélangées avec Tat OY (figure 2A). La deuxième fraction correspond au pic majeur (figure 1), qui est donc identifiée comme Tat OY puisque le PM observé de 11565 D correspond à celui attendu pour la protéine entière (figure 2B). La troisième fraction correspond aux petits pics observés après le pic majeur (figure 1), et représente des dérivés de Tat OY avec des groupements protecteurs fixés à des chaînes latérales mélangées avec Tat OY (figure 2C). Ces résultats montrent donc la spécificité du TDS pour Tat OY puisque seul le pic principal est modifié par le TDS, alors que les

dérivés ayant des délétions ou ceux ayant des groupements protecteurs ne sont pas touchés (figure 1E et F).

5 Les résultats préliminaires que nous présentons figure 1 montrent que TDS se fixe directement sur Tat. Les expériences en présence du brut de synthèse montrent que TDS se fixe sur Tat OY mais pas sur des dérivés de Tat OY ayant une partie plus ou moins grande de l'extrémité N-terminale manquante. Même en présence d'une forte concentration de TDS (10mM), la fixation de la molécule est toujours spécifique de Tat OY entier (figure 1). Sa spécificité
10 devrait permettre d'éviter des effets secondaires indésirables.

b) L'activité LTR-Lac Z comparée de cellules humaines infestée avec le LTR du VIH-1 et un gène rapporteur Lac Z, et auxquelles on ajoute TDS, est évaluée. Dans un milieu de culture de cellules HeLa infestée avec le LTR du VIH-1 et
15 un gène rapporteur Lac Z, on ajoute 100 µl de TDS puis 100µl de protéine Tat.

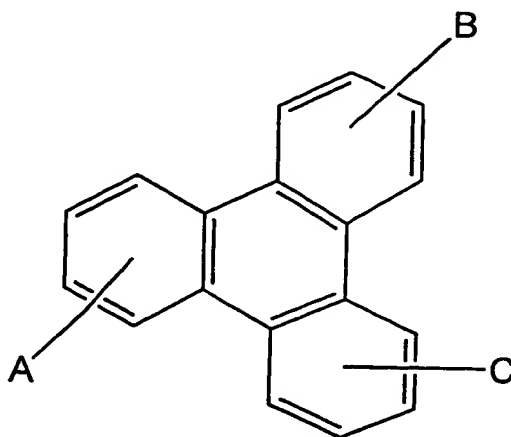
Le milieu est incubé pendant 24 heures, puis les cellules sont lysées avec une solution saline tamponnée avec du MOPS contenant du Triton X-100. Les
20 extraits cellulaires sont ensuite révélés avec du MTP enrobé d'anti-β-Gal. Si la transactivation a lieu, la protéine β-Gal est synthétisée et les extraits cellulaires révélés au MTP se colorent. L'activité LTR-Lac Z est donc proportionnelle à la coloration des extraits cellulaires. Chaque essai a été réalisé trois fois.

25 Les moyennes des résultats obtenus sont présentées figure 3.

REVENDEICATIONS

1. Dérivés du triphénylène caractérisés en ce qu'ils comportent au moins un substituant hydrocarboné comportant au moins un atome de carbone et au moins une fonction susceptible d'engager des liaisons H avec la protéine Tat, grâce à un groupement donneur ou accepteur de proton.

2. Composés selon la revendication 1 correspondant à la formule (I)

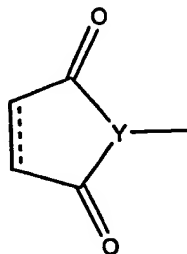


(I)

dans laquelle A, B et C sont des substituants hydrocarbonés comportant chacun, et indépendamment l'un de l'autre, au moins un atome de carbone et au moins une fonction susceptible d'engager des liaisons H avec la protéine Tat, grâce à un groupement donneur ou accepteur de proton.

3. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que le noyau triphénylène est substitué par un groupement hydrocarboné B comportant une chaîne aliphatique linéaire non fonctionnalisée et, à l'extrémité de cette chaîne un groupement comportant au moins une fonction dotée d'un doublet accepteur.
4. Composés selon la revendication 3, caractérisés en ce que la chaîne aliphatique linéaire comprend entre un et huit atomes, parmi lesquels des atomes de carbone et éventuellement un ou deux hétéroatomes.
5. Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que la chaîne aliphatique linéaire non fonctionnalisée de B comporte 4 à 8 atomes.

6. Composés selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisés en ce que le groupement situé à l'extrémité de la chaîne aliphatique linéaire comporte au moins deux fonctions dotées d'un doublet accepteur de proton.
- 5 7. Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce que le groupement situé à l'extrémité de la chaîne aliphatique linéaire comporte deux fonctions dotées d'un doublet accepteur de proton situées dans un même plan.
8. Composés selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisés en ce que la
- 10 fonction dotée d'un doublet accepteur de proton est un carbonyle.
9. Composés selon les revendications 7 et 8, caractérisés en ce que le groupement de B comporte au moins une fonction accepteur de proton répond à la formule :



15

dans laquelle Y représente N ou CH et le trait pointillé représente une éventuelle double liaison.

20

10. Composés selon la revendication 9, caractérisé en ce que B est choisi parmi le 5-[2,5-dioxo-cyclopentyl]-n-pentyle et le 5-[3,4-dihydro-2,5-dioxo-1H-pyrrol-1-yl]-n-pentyle.

25

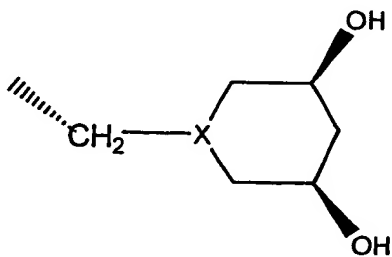
11. Composés selon l'une des revendications 3 à 10, caractérisés en ce que A et/ou C sont, l'un indépendamment de l'autre, des substituants aliphatiques comportant 1 à 4 atomes de carbone.

12. Composés selon l'une des revendications 3 à 10, caractérisés en ce que A et/ou C sont, l'un indépendamment de l'autre, dotés d'au moins une fonction donneur ou accepteur de proton.

30

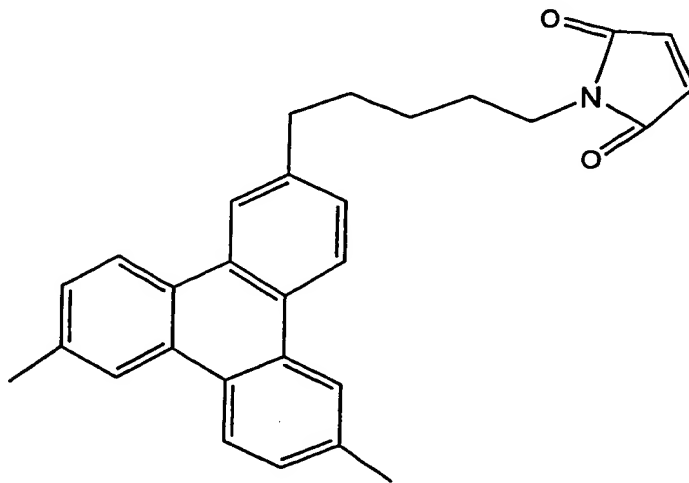
13. Composés selon la revendication 12, caractérisés en ce que A et/ou C sont, l'un indépendamment de l'autre, dotés de deux fonctions donneur ou accepteur de proton disposées dans l'espace de telle sorte que les fonctions sont situées
- dans le plan du noyau triphénylène ou
 - du même côté du plan du noyau triphénylène.

14. Composés selon la revendication 13, caractérisés en ce que A et C sont identiques et représentent chacun :



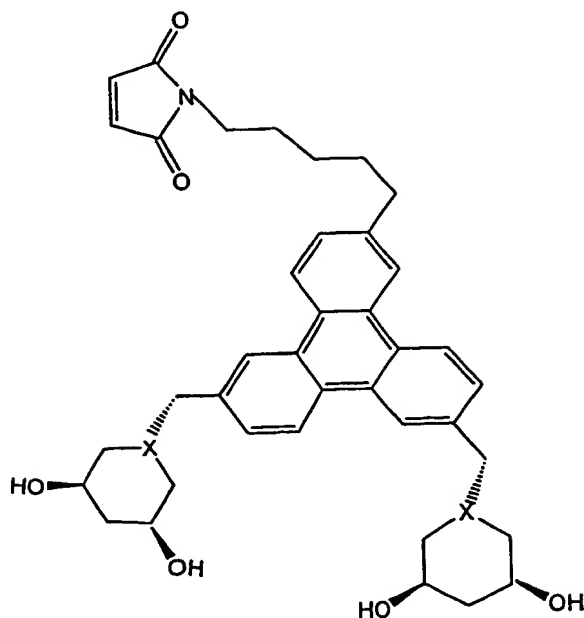
X étant un atome d'azote ou un groupement CH.

15. Composé selon les revendications 10 et 11 de formule (TDS)



(TDS)

16. Composé selon les revendications 10 et 14, de formule

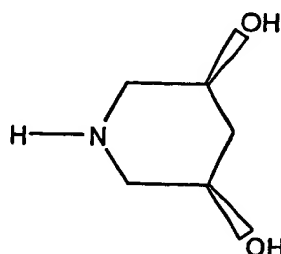


avec $X = N$ (TDS1) ou $X = CH$ (TDS2).

- 5 17. Procédé de préparation d'un des composés selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il met en œuvre le triméthyltriphénylène comme produit de départ.
- 10 18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
- a) fixation de la chaîne aliphatique linéaire non fonctionnalisée de B sur le noyau triphénylène,
 - b) éventuelle fixation des substituants A et C sur le noyau triphénylène,
 - 15 c) fixation d'un substituant comportant au moins une fonction accepteur de proton sur la chaîne non fonctionnalisée de B.
- 20 19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que la chaîne non fonctionnalisée de B, notée B', est fixée sur l'intermédiaire triméthyltriphénylène par synthèse magnésienne.

20. Procédé selon la revendication 18 ou 19, caractérisé en ce que les substituants A et C sont greffés par substitution nucléophile du B'-di(halogénométhyl)triphénylène.

5 21. Procédé selon la revendication 20 pour la préparation d'un composé selon la revendication 16 avec X = N, caractérisé en ce que l'attaque nucléophile est réalisée avec une amine de formule :



10 22. Procédé selon la revendication 20, pour la préparation d'un composé selon la revendication 16 avec X = C, caractérisé en ce le B-dihalogénométhyl-triphénylène est alkylé sur chacun des halogénométhyle par une réaction de Wittig avec une cétone.

15 23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé en ce que la cétone comporte deux fonctions OH protégées chacune par un groupement trialkylsilyle.

20 24. Composés selon l'une des revendications 1 à 16 susceptible d'être obtenus par le procédé de l'une des revendications 17 à 23 pour leur application en tant que substances thérapeutiquement actives.

25 25. Préparations pharmaceutiques contenant un composé selon l'une des revendications 1 à 16 susceptible d'être obtenue par le procédé de l'une des revendications 17 à 23, et un excipient pharmaceutiquement inerte.

26. Composés selon la revendication 24 en tant qu'agents anti-rétroviraux pour le traitement ou la prévention des infections dues à un rétrovirus, notamment le VIH.

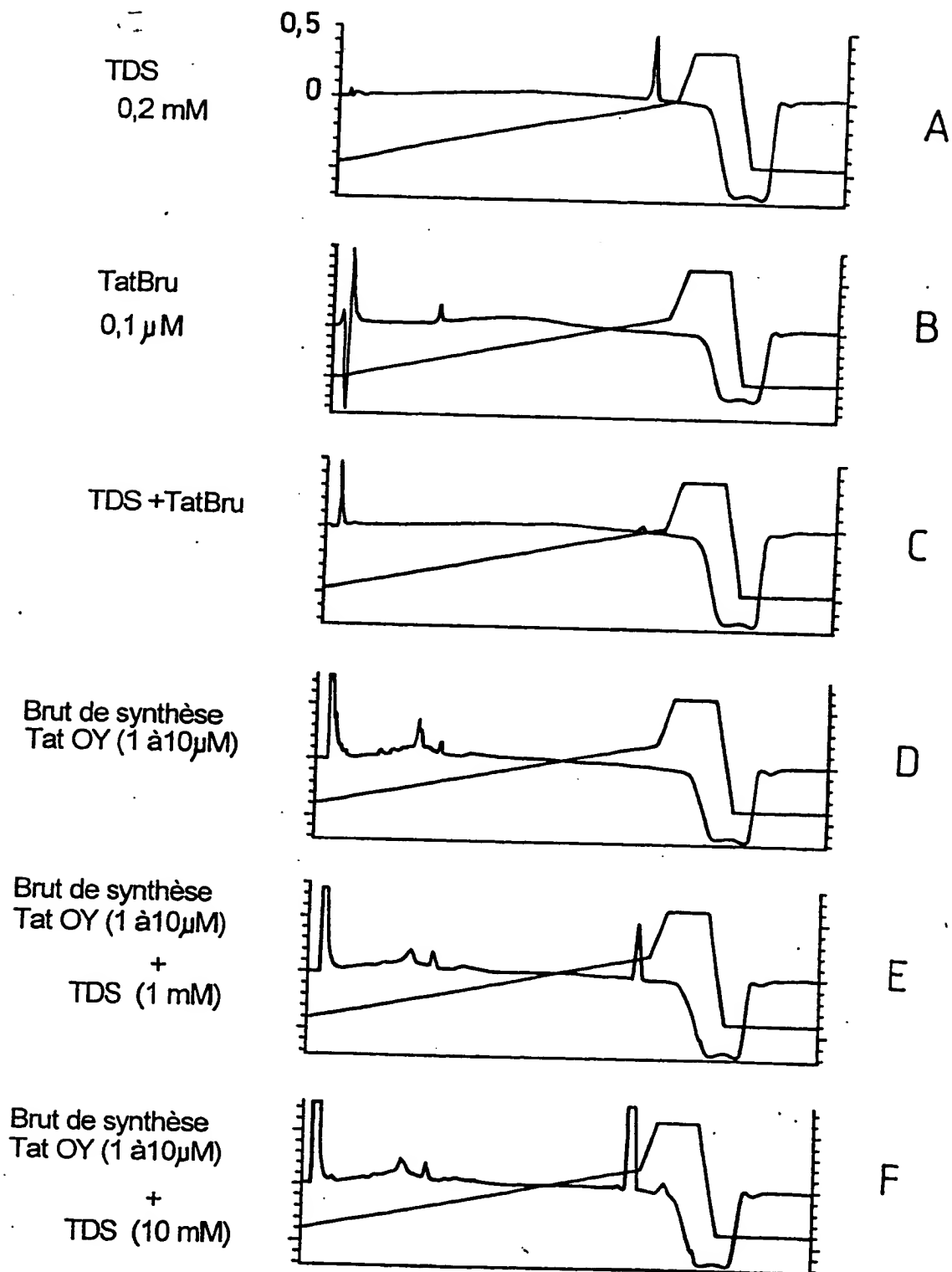
30 27. Préparations pharmaceutiques contenant un mélange d'un composé selon la revendication 26 et d'un autre agent anti-rétroviral, comme produit de

combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps,
dans une thérapie anti-rétrovirale.

ORIGINAL

CABINET REGIMBEAU
CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
26, Avenue Kléber
75116 PARIS

1 / 5



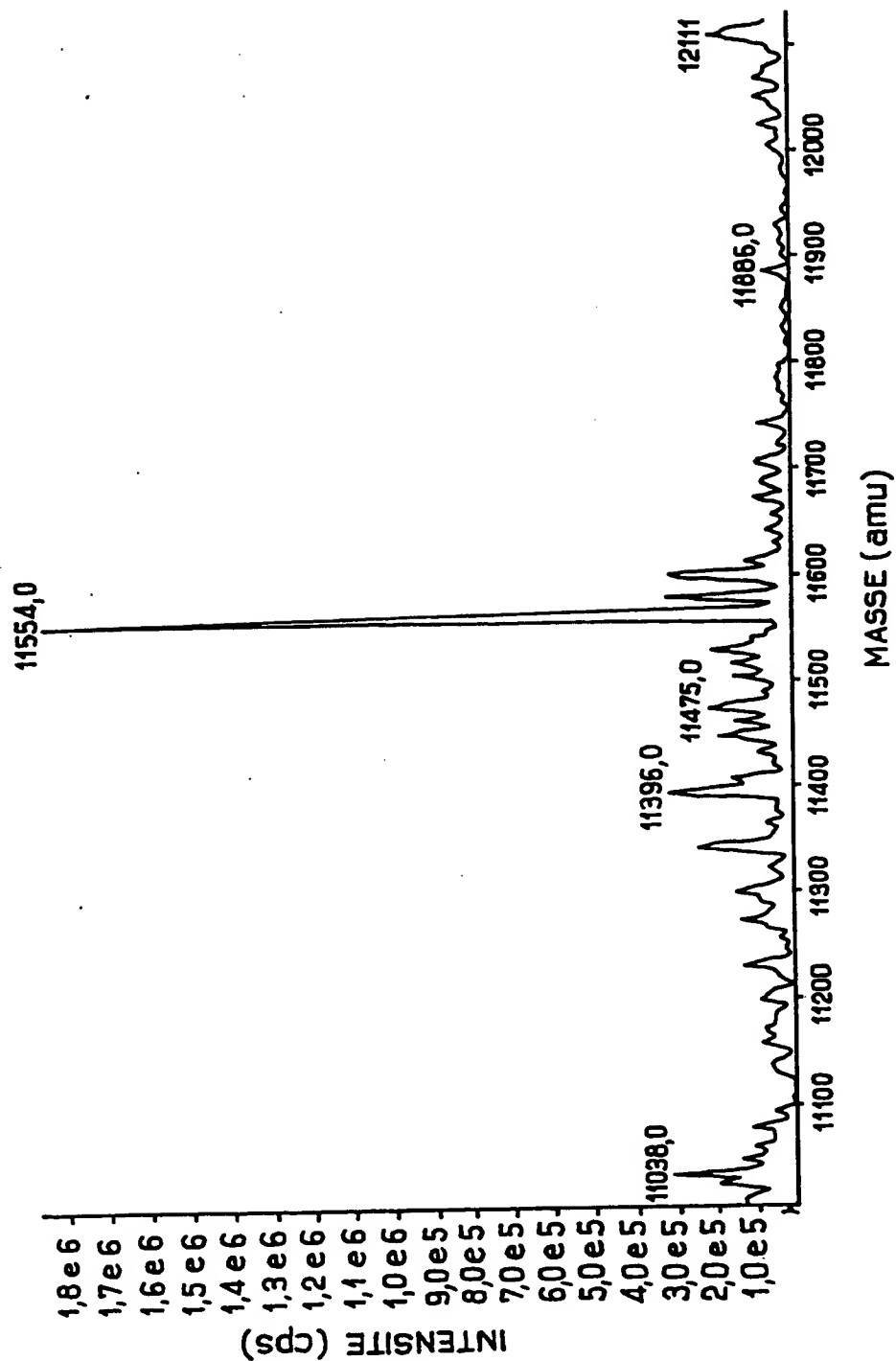
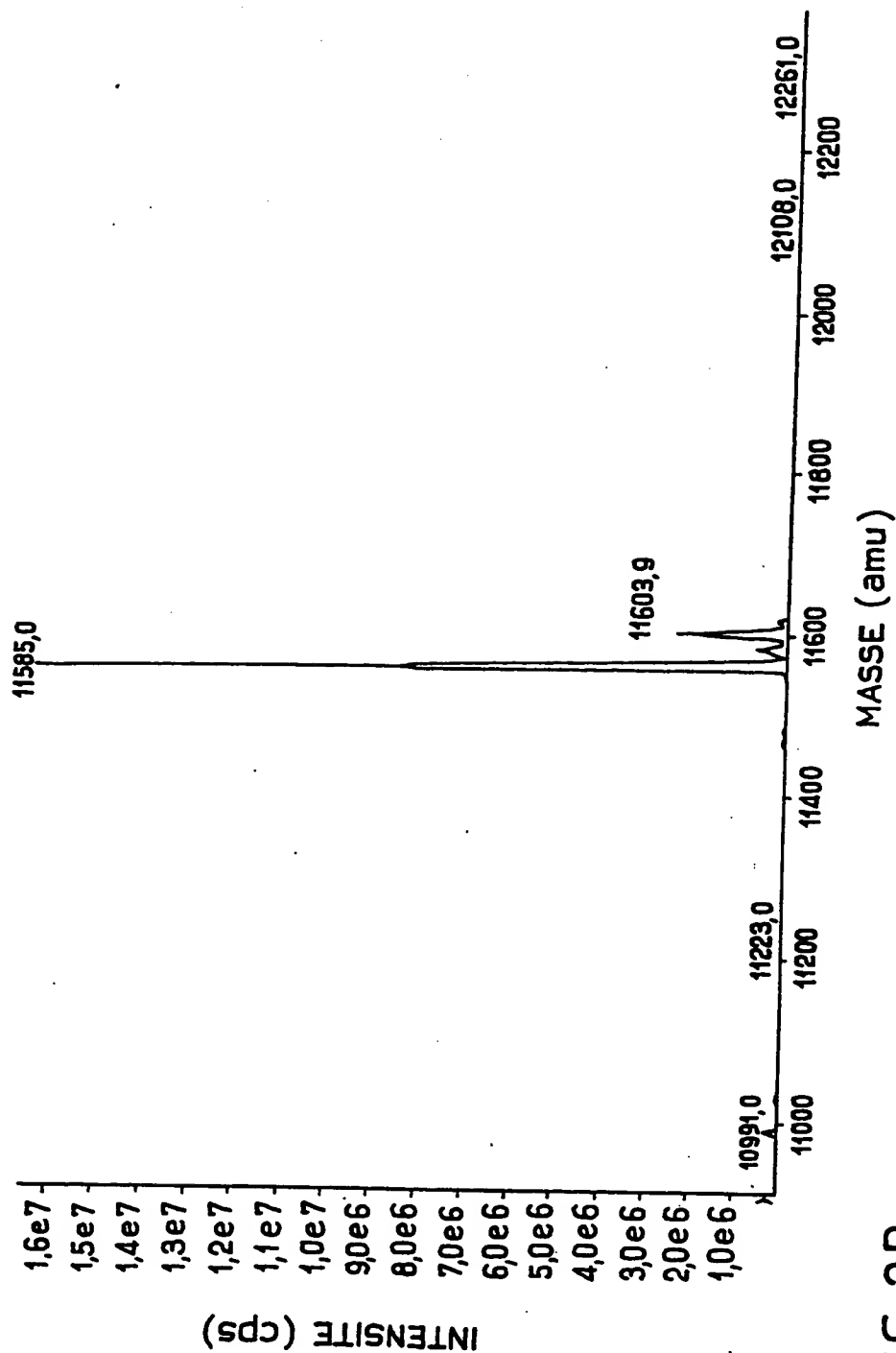
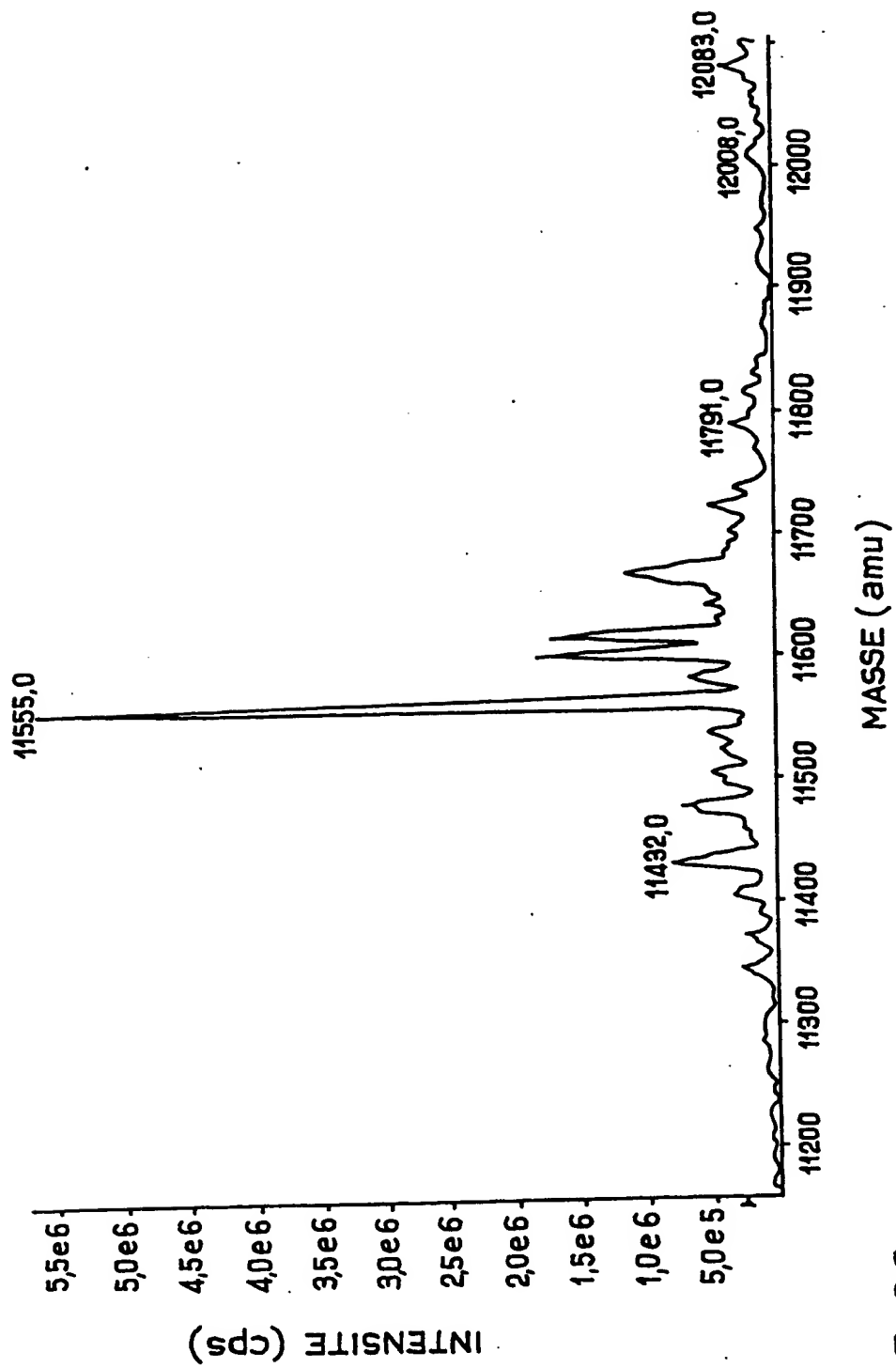
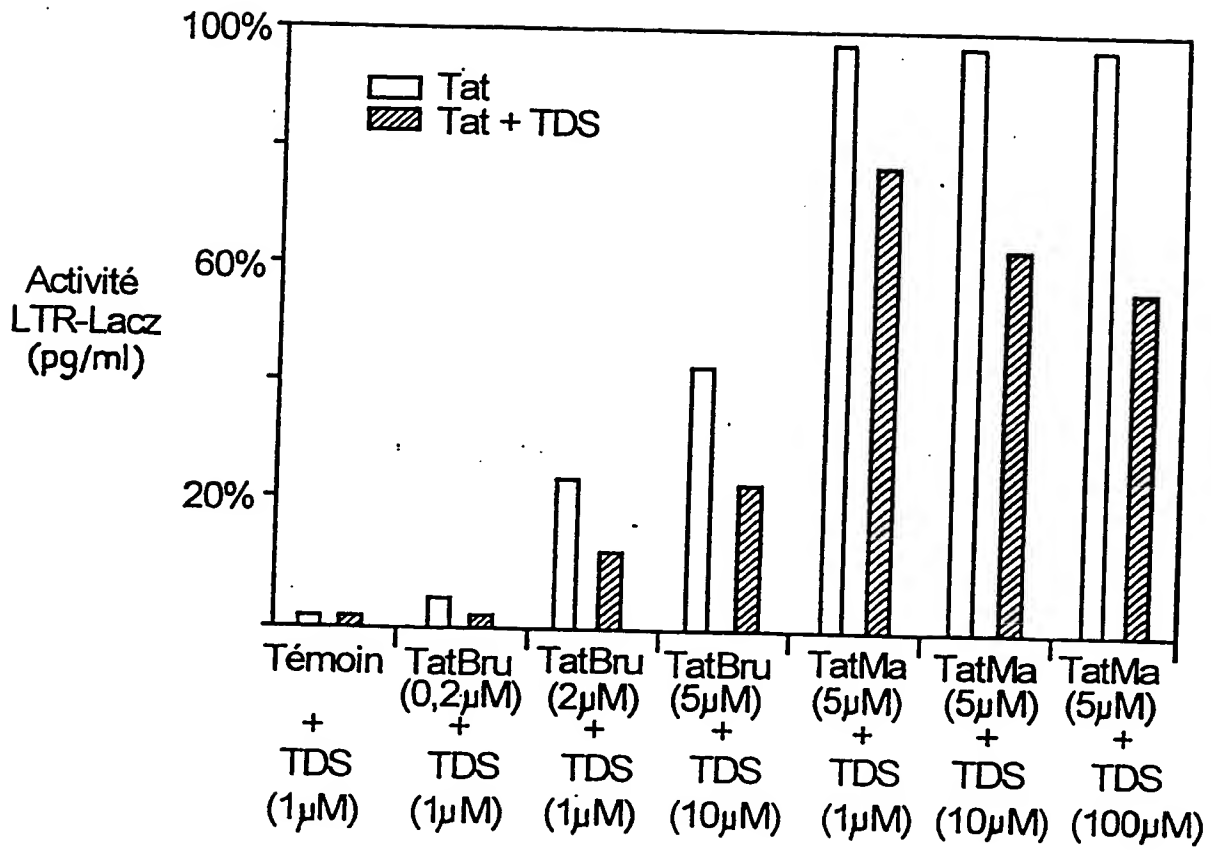


FIG. 2A

FIG.2B

FIG. 2C

FIG. 3